

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

STIC-ILL

10/01

From: Ware, Todd
Sent: Tuesday, October 01, 2002 3:23 PM
To: STIC-ILL
Subject: 09/596,362

414731

Hello

Please send a copy of the following article to me in CM1-2D08

Thank you!
Todd
305-1700

L46 ANSWER 184 OF 253 EMBASE COPYRIGHT 2002 ELSEVIER SCI. B.V.

AN 88135218 EMBASE

DN 1988135218

TI [Kavain as dependence-free substitute for benzodiazepine derivatives?].

KAVAIN: SUCHTFREIER ERSATZ FUR BENZODIAZEPINE?.

SO Medizinische Welt, (1988) 39/18 (49).

ISSN: 0025-8512 CODEN: MEWEAC

CY Germany

DT Journal

FS 037 Drug Literature Index

LA German

CS

THE BRITISH LIBRARY D.S.C. FAX TRANSMISSION IN RESPONSE TO A COPYRIGHT FEE PAID REQUEST

COPYRIGHT: OUR LICENCE EFFECTIVELY RESTRICTS FAX TO PAPER TO PAPER DELIVERY. VIEWING THIS DOCUMENT ON A SCREEN OR CONTINUING TO STORE IT ELECTRONICALLY AFTER THE RECEIPT OF A SATISFACTORY PAPER COPY, IS NOT PERMITTED.



This document has been supplied by
The British Library Document Supply Centre,
on behalf of
Chemical Abstracts Service.

Warning: Further copying of this document
(including storage in any medium by electronic means),
other than that allowed under the copyright law, is not
permitted without the permission of the copyright
owner or an authorized licensing body.



CAS Document Detective Service
2540 Olentangy River Road
P.O. Box 3012
Columbus, OH 43210-0012



AUS FORSCHUNG UND INDUSTRIE

REPORT

Aus der Pharmaindustrie

afpred®/afpred® forte: Änderung der Zusammensetzung

Nach neueren Erkenntnissen kann bei der Anwendung barbiturathaltiger Arzneimittel die Entwicklung einer Barbituratsucht nicht ausgeschlossen werden. Hierauf wurde vom Bundesgesundheitsamt hingewiesen. Daher sollte die Indikation für Barbiturate sehr eng gestellt werden. Als eigenverantwortliche Herstellermaßnahme wurde daher auf den Zusatz von Phenobarbital in dem Asthmakrisenmittel afpred forte verzichtet. Gleichzeitig wird die Zusammensetzung von afpred der des afpred forte-N angeglichen und als afpred-M in den Handel gebracht.

Kavain – suchtfreier Ersatz für Benzodiazepine?

Im Rahmen des Drug Monitoring zum Präparat Neuronika® mit dem Naturstoff Kavain (Klinge Pharma GmbH, München) wurden von 34 Allgemeinmedizinern, Praktikern und Internisten 170 Patienten, davon ca. gleich viele Frauen wie Männer, untersucht. Als Auswahlkriterien galten Symptome infolge einer labilen psychischen Ausgangslage (vegetative Dys-tonie), funktionelle Organbeschwerden (Herz, Kreislauf, Magen, Darm), Nervosität, Erschöpfungszustände, Schlafstörungen, Schweißausbrüche. Von dieser Beobachtungsstudie ausgeschlossen blieben Schwangere und

Patienten mit mangelnder Compliance.

In den ersten beiden Wochen wurde mit je einer Kapsel Neuronika (± 200 mg Kavain) morgens und abends behandelt; danach konnte die Dosierung dem klinischen Bild individuell angepasst werden. Die statistische Auswertung der Daten ergab für 17 im Protokollbogen aufgeführte Symptome eine hochsignifikante Besserung bereits nach Ablauf von zwei Wochen, die sich bis zum Ende der Behandlung fortsetzte. Begleiterkrankungen bestanden bei ca. 50% der Fälle; diese erhielten ihre spezielle Medikation weiterhin. Hervorzuheben ist die mit ca. 5% der Fälle geringe Inzidenz an unerwünschten Wirkungen, die jedoch nur sehr selten Gegenmaßnahmen erforderlich erscheinen ließen.

Die Wirksamkeit von Neuronika wurde in 36,0% der Fälle mit »sehr gut«, in 54,4% mit »gut«, in 7,9% mit »mäßig«, und nur in 1,8% mit »schlecht« beurteilt.

Die Einschätzung der Verträglichkeit durch die Ärzte lag zu 72,8% bei »sehr gut«, 21,9% bei »gut«, 4,4% bei »mäßig«, und nur 0,9% gaben das Urteil »schlecht«.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den in der Literatur vorhandenen Angaben zu Kavain, das sich damit – bei entsprechender Indikationsstellung – als Alternative zu den herkömmlichen Tranquilizern erweisen kann.

Wesentlich in diesem Zusammenhang sind der Literatur entnommene Hinweise, daß durch Neuronika die Reaktionsfähigkeit (z. B. im Straßenverkehr) nicht beeinträchtigt wird und daß es kein Verlangen nach höheren Dosen auslöst.

Bei multiplen psychovegetativen Störungen ist daher mit diesem natürlichen Medikament mit guter Verträglichkeit und ohne Suchtpotential eine bemerkenswerte Besserung zu erzielen. Die vorliegenden Resultate sollten als Anregung für fundierte Doppelblindstudien dienen.

Symposiumbericht

Weichteil-rheumatismus

Diagnostische und therapeutische Probleme bei Musk- I- und Sehnsensyndromen

Unter der wissenschaftlichen Leitung von **H. Menninger**, I. Med. Klinik, und **H. Müller-Faßbender**, II. Med. Klinik des Rheumazentrums Bad Abbach, fand am 30. 1. 88 das 3. Bad Abbacher Winter-Symposium statt. **H. Müller-Faßbender** legte die Phänomenologie des Weichteilrheumatismus dar. Ein großes Teilgebiet rheumatischer Krankheitsbilder wird von den sog. extraartikulären rheumatischen Erkrankungen – dem Weichteilrheumatismus – abgedeckt. Es überschneiden sich aber beim Weichteilrheumatismus entzündliche mit nichtentzündlichen, lokalisierte mit systemischen Krankheitsbildern. Entsprechend eines ILAR-Vorschlages werden die dort aufgeführten Krankheitsbilder unter besonderer Berücksichtigung der differentialdiagnostischen Gegebenheiten vorgestellt. Besonderer Wert wird auf die differentialdiagnostischen Unterscheidungen der häufig fehldiagnostizierten Myalgien und Myositiden gelegt.

D. E. Pongratz, München, analysierte die verschiedenen Formen entzündlicher Muskelschmerzen und unterschied die generalisierten von den herdförmigen Muskelentzündungen. Pongratz betonte die Notwendigkeit einer Muskelbiopsie zwecks genauer diagnostischer Zuordnung und wies auf die diagnostische Bedeutung der immunologischen Typisierung von in das Gewebe infiltrierten Lymphozyten hin.

Ausführlich befaßte sich **H. O. Handwerker**, Erlangen, mit den neurophysiologischen Grundlagen des Weichteilrheumatismus.

REPORT

AUS FORSCHUNG UND INDUSTRIE



Es gibt grundsätzlich zwei verschiedene pathophysiologische Mechanismen der Schmerzentstehung: durch Nozizeptorerregung und durch Schädigung der peripheren oder zentralen Leitungsbahnen, welche die nozizeptive Information dem Hirn vermitteln. Für die Entstehung der mannigfaltigen Formen des Weichteilrheumatismus ist der zuerst genannte Mechanismus, die Schmerzentstehung über Nozizeptorerregung, weit wichtiger. Diskutiert werden vor allem die Mechanismen der Nozizeptorsensibilisierung durch Gewebshormone wie Prostaglandine, Plasmakinine und biogene Amine, die bei einem entzündlichen Vorgang freigesetzt werden. Hinzu kommt, daß Nozizeptoren selbst Entzündungsprozesse fördern und damit eine positive Rückkoppelung aufrechterhalten. Das geschieht dadurch, daß die marklosen C-Faser-Nozizeptoren bei Erregung aus ihren Nervenendigungen vasoaktive Neuropeptide freisetzen, welche die Plasmaextravasation und die Bildung von Gewebshormonen fördern.

Im Kontext des Weichteilrheumatismus stellt sich das Problem der Tendomyopathien mit minimalen entzündlichen Befunden. Wie ist der Pathomechanismus dieser Schmerzen zu verstehen? Die Physiologie kann derzeit nur Hypothesen anbieten, die im einzelnen noch nicht gesichert sind. Die klassische Hypothese ist die des »Reiz-Spannungs-Schmerzzyklus«. Man versteht darunter eine tonische Verspannung der Muskulatur, die reflektorisch durch den kontinuierlichen Einstrom von Nozizeptorerregung aufrechterhalten wird. Diese Muskelverspannung ihrerseits führt zur lokalen Minderdurchblutung und ist damit entzündungs- und schmerzfördernd. Die Problematik dieser Vorstellung besteht darin, daß die tonische Muskelverspannung selten objektivierbar ist. Als weitere Mechanismen können diskutiert werden: der übertragene Schmerz (McKenzie'sche Zonen) und vor allem die Fehlsteuerung sympathischer Reflexe unter dem Einfluß einer

tonischen Erregung von Nozizeptoren.

Arthrogene pseudoradikuläre Syndrome pflegen bei Reizzuständen in den Intervertebralgelenken aufzutreten; so manifestiert sich der Morbus Bechterew in 20% der Fälle durch ein ischialgiformes Beschwerdebild. Wie **H. Menninger**, Bad Abbach, darlegte, entstehen derartige Ausstrahlungsschmerzen auch als Folge von habituellen Fehlhaltungen der Wirbelsäule. Dabei spielen Reizzustände der kleinen Gelenke an der vorderen Brustwand sowie der Sehnenansätze von an der Symphyse inserierenden Muskeln eine besondere pathogenetische Rolle.

Bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen entstehen die Schmerzüberlagerungen nicht nur als primäre artikuläre Manifestation, sondern auch als Folge funktionell-reflektorisch vermittelter Tendomyosen. Überraschenderweise entpuppen sich zahlreiche Schmerzsyndrome bei der chronischen Polyarthritiden als funktionell-reflektorisch bedingt. So entwickeln sich als Folge der vornübergebeugten Fehlhaltung (mit Überlastung der Schlüsselheingelenke) funktionell-reflektorische Tendomyosen unter dem Bild von Periarthropathien der Schulter, Zervikobrachialgien und Brustwand-schmerzen.

Die Therapie von Tendomyosen hat oft nicht am Schmerzort, sondern an einem ferngelegenen, subklinisch verbleibenden Reizort anzusetzen.

Alle Beschwerdebilder, die sich durch Ausschütteln einer Extremität beheben lassen, sind nicht radikulär, sondern peripher bedingt (pseudoradikulär). Eine Sofortbehandlung noch während der Erstuntersuchung mit Detonisation verspannter Muskeln oder diagnostischer Lokalanästhesie gereizter Sehnenansätze weist den weiteren therapeutischen Weg: die funktionelle Behandlung durch Krankengymnastik kann dann in kostensparender Weise gezielter eingesetzt werden.

F. Singer, Schallerbach/Österreich, bestätigte die Häufigkeit tendomyotischer Ausstrahlungsschmerzen bei Handwerkern und Arbeitern. Erst eine gezielte Analyse des Arbeitsplatzes (Fehlhaltungen) sowie der Freizeitaktivitäten ermöglicht die genaue Ätiologie und damit wiederum die optimale Therapie. Nicht zu unterschätzen ist die psychosomatische Komponente tendomyotischer Schmerzsyndrome.

Nach Erfahrung von Frau **K. Wallner**, Schallerbach/Österreich, kann nur eine genaue Anamnese bzw. ein ausführliches Gespräch die psychosomatische Dimension dieser Krankheitsbilder aufzeigen.

Ebenso versucht **T. Dixel**, München, zunächst eine topische Behandlung durchzuführen, beispielsweise kombiniert mit Ultraschall oder Massagen, um auf diese Weise einen persönlichen Zugang zum Patienten zu gewinnen. In einer Balint-Gruppe unter Beteiligung seiner Assistenzkräfte wird dann eine fachübergreifende Analyse des Problems gesucht und wenn möglich der Patient einer Gesprächs- oder Verhaltenstherapie zugeführt.

W. Söndgen, Bad Abbach, berichtete anhand eindrucksvoller Beispiele über den Beitrag, den die Radiologie zur Differenzierung entzündlicher und nichtentzündlicher Sehnen-syndrome leisten kann.

D. Wessinghage, Bad Abbach, schilderte in lebhafter und anschaulicher Weise die Sehnenveränderungen an Hand und Fuß bei der chronischen Polyarthritiden. Anhand seines äußerst eindrucksvollen Bildmaterials stellte er die morphologischen Veränderungen der verschiedenen Krankheitsverläufe dar. Operativ könne in Frühfällen eine Heilung erzielt werden, aber auch in Spätfällen mit ruhenden oder manifesten Sehnenrupturen kann operativ die Sehnenfunktion erhalten oder wiederhergestellt werden. Über die sportmedizinischen Sehnen-syndrome am Unterschenkel berichtete **K. Donner**, Bad Abbach.



Die Rheumatologie zeigte wieder einmal ihren fachübergreifenden Charakter. Internisten, Orthopäden, Neurologen, Physiologen und Psychologen kamen zu Wort. 200 Teilnehmer verfolgten die Vorträge, Patientenvorstellungen und Diskussionen. Es gelang, die Erkenntnisse der Grundlagenwissenschaften für die Lösung häufiger klinischer Schmerzphänomene nutzbar zu machen. H. M./D. D.

Finanziell und organisatorisch wurde das Symposium von den Troponwerken, Köln, unterstützt.

Studienergebnisse

R kombinantes Erythropoietin: Kausale Therapie für anämische Dialyse-Patienten

Von den ca. 20000 bundesdeutschen Dialyse-Patienten leiden etwa 50% unter Anämiesymptomen und 25% benötigen regelmäßig Bluttransfusionen, da die chronisch eingeschränkte Nierenfunktion zu einer verminderten Verfügbarkeit des Hormons Erythropoietin (EPO) und damit zu einem permanenten Mangel an Erythrozyten führt. Aus Serum und Urin kann EPO zwar schon seit längerem gewonnen werden, jedoch bei weitem nicht in ausreichender Menge. Mit Hilfe der rekombinanten Gentechnologie ist dies jetzt möglich.

Auf einer Cilag-Pressekonferenz in Hamburg berichtete Dr. Roland M. Schäfer, Medizinische Universitäts-Klinik Würzburg, über erste Ergebnisse einer europäischen Multizenterstudie. In der offenen und noch nicht abgeschlossenen Studie wurden 150 Hämodialyse-Patienten mit stabiler Anämie dreimal pro Woche nach jeder Dialyse mit rekombinantem hu-

manem Erythropoietin (r-HuEPO) behandelt. Bereits zwei Wochen nach Behandlungsbeginn erhöhte sich die Retikulozytenzahl deutlich und erreichte im dritten Behandlungsmonat ihr Maximum mit 112000/ μ l (Ausgangswert: 36900/ μ l). Nach drei Monaten lag der Hämoglobinwert bei 10 g/100 ml und der Hämatokrit erhöhte sich von 21 auf 32%. Lediglich zwei der 150 Patienten sprachen auf die Hormontherapie nicht an. 92% erreichten innerhalb von 12 Wochen das Therapieziel. Der Behandlungserfolg war unabhängig von Alter, Gewicht, Grunderkrankung und Dauer der Dialysebehandlung. Ein niedriger Serumferritinspiegel vor Behandlungsbeginn beeinflusste die Therapie deutlich: Werte unter 150 ng/ml führten zu einem verzögerten oder schwächeren Therapieerfolg. Schäfer

zu diesem Phänomen: »Hätte man diesen Patienten Eisen gegeben, hätten sie aller Voraussicht nach auch positiv auf die EPO-Therapie reagiert.« 31 Patienten entwickelten als bedeutendste Nebenwirkung aufgrund der Steigerung des Hämatokrits einen Hypertonus oder ihre bereits bestehende Hypertonie wurde verstärkt. Weitere klinisch relevante Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie gezwungen hätten, wurden nicht beobachtet.

Rekombinantes Erythropoietin könnte somit für den betroffenen Patienten und den behandelnden Arzt ein elegantes, kausales Therapieverfahren darstellen. Es besteht die berechtigte Hoffnung, daß die Substanz noch in diesem Jahr vom BGA zur Therapie zugelassen wird.

Maria Hacks

Interview

Ulkus-Erkrankungen: Alarm, wenn der Patient nach einer Woche nicht beschwerdefrei ist!



Das peptische Ulkus rezidiert bei mehr als 50% aller Patienten im Laufe der Jahre. Wann ist die Indikation zur Rezidivprophylaxe gegeben?

Hausamen:

Sicher noch nicht nach dem ersten Ulkus. Tritt das erste Rezidiv bereits 6 bis 8 Wochen nach erfolgreicher Akutbehandlung auf, wird die Frage aktuell. Kandidaten für eine Rezidivprophylaxe sind auch Patienten mit einer primären Ulkuskomplication wie Blutung, ebenso Patienten, die aufgrund anderer Erkrankungen und

deren Behandlung ulkusgefährdet sind, etwa Rheumatiker mit Ulkusanamnese. Eine Rezidivprophylaxe ist auch ernsthaft bei den Patienten zu



Prof. Dr. med. Torsten Udo Hausamen ist Direktor der Medizinischen Klinik der Städtischen Kliniken Dortmund. Neben der Onkologie ist die Gastroenterologie sein Arbeitsschwerpunkt. Mit ihm sprach Dirk Rohwedder.